Le infezioni del SNC possono interessare

- le membrane di rivestimento: MENINGITE
- il parenchima cerebrale: ENCEFALITE
- il midollo spinale: MIELITE
- in modo diffuso: MENINGOENCEFALOMIELITE

Il SN può anche essere colpito da focolai infettivi localizzati al cervello o al midollo,

ASCESSO, o esternamente: ASCESSO ed EMPIEMA SUBDURALE

MANIFESTAZIONI DELLE INFEZIONI DEL SNC

- **Febbre**
- **Cefalea**
- **Alterazioni dello stato mentale**
- **Segni neurologici focali**

Le cause più frequenti di meningite sono virali ("meningite asettica")

e batteriche

- Haemophilus influenzae (45%)
- Streptococcus pneumoniae (18%) - *pneumococco*
- Neisseria meningitidis (14%) - *meningococco*
- < 1 mese: Streptococco agalactiae
- 1 mese-4 anni: HI
- 5-29 anni: NM

Cause meno comuni di meningite acuta sono rappresentate da condizioni non infettive:

- **LES**
- **Farmaci antiinfiammatori non-steroidei,**
- **Sindrome di Behçet**

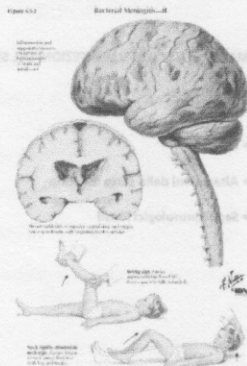
MENINGITE BATTERICA ACUTA

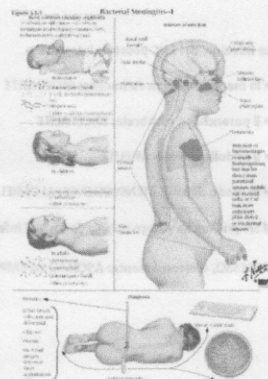
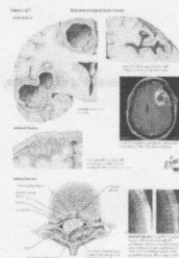
Caratteristiche cliniche precoci: febbre,

fotofobia, irritabilita', rigor, preservazione

dello stato mentale, ed assenza di segni di

lato e di papilledema

In alcuni casi: confusione, ottundimento, coma

Condizioni predisponenti:

infezione delle vie respiratorie, della mastoide, dei seni paranasali, interventi neurochirurgici

MENINGITE BATTERICA

Incidenza: 50-100/100.000/anno 70% < 5 anni

Neonati: E. coli, strepto B, pseudomonas, listeria

Fattori importanti: eta' del paziente, malattie concomitanti, infezione

nosocomiale o di comunità

Individui splenectomizzati o con anemia falciforme: SP

Traumi cranici o interventi neurochirurgici: stafilo, *G-e*

Immunodepressi o anziani: *G*-enterici, LM, SP

Manifestazioni cliniche

Nei bambini: febbre (>38.5 °C),

rigidita' nucale (77%), letargia, cefalea, vomito, fotofobia

Leucocitosi periferica

Pressione liquorale >300 mmH2O e PIC >600 H2O

Crisi epilettiche nel 30-40% dei casi nei primi giorni

Rash maculo-papulare: probabile meningococcemia o

malattia virale

La presenza di petecchie o porpora al tronco o

estremita' inferiori e' suggestiva di meningococcemia

Paralisi di nervi cranici, della motilita' oculare,

segni focali, atassia si presentano nel 15%, in

conseguenza di aracnoidite, >PIC, encefalite.

50% iponatriemia da SIADH (letargia, confusione,

crisi epilettiche).

Adulto: infezione delle vie aeree superiori e segni meningei

Causa più frequente: S.P

Cause predisponenti: otiti, sinusiti, alcoolismo, diabete

Anziano: febbre, disorientamento, stupore, rigor (50%), cefalea (20%)

*Distinguere tra rigidita' nucale (collo rigido alla flessione ma non alla rotazione

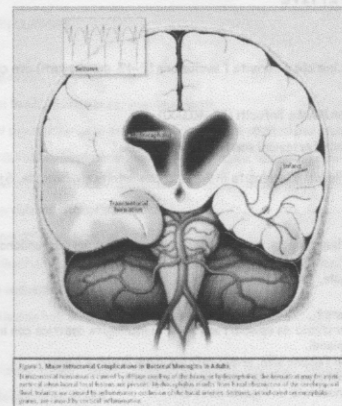
laterale), rigidita' cervicale (da spondilosi) e ipertono (Parkinson).

Approccio diagnostico

Neuroimaging prima della puntura lombare solo in

presenza di coma, papilledema, disturbi focali

CSF:
1) pressione CSF (200-500 mm H2O) (vn <180)
2) pleocitosi con 50-10.000 bianchi per mm3
3) neutrofilia
4) aumento proteico e riduzione del glucosio
5) batteri allo striscio e crescita alle colture
6) PCR

Colture ematiche positive nel 40% dei casi.
Test serologici per antigenemie batteriche (HI, NM, SP)

MENINGITI VIRALI E MENINGITE ASETTICA

Meningite asettica si riferisce a sindromi cliniche di infiammazione meningea

dove non vengono identificati i comuni agenti batterici nel liquor

Implicita nella definizione sono la benignità e l' assenza di segni parenchimali.

La maggior parte è da virus, batteri, micoplasmi, funghi

Altre cause: malattie autoimmuni, farmaci, tumori

Enterovirus (70 sierotipi di Picornaviridae comprendenti polio, coxsackie, echo)

La sintomatologia varia con l' eta' del paziente.

Neonati: malattia sistemica da possibile contaminazione transplacentare.

Febbre, vomito, rash, anoressia, rigidita' nucale e bulging.

Manifestazioni sistemiche: necrosi epatica, miocardite, enterocolite.

Morbidita' e mortalita' del 70% e 10%.

Febbre bifasica (segni costituzionali-risoluzione-meningite)

Adulti: cefalea, fotofobia, vomito e anoressia con faringite, diarrea,mialgie.

Durata: 1 settimana.

CSF: 100-1000 cellule con PMN all' inizio con profilo linfocitario dopo 8-48 ore

Trattamento: immunoglobuline.

CAUSE NON INFETTIVE

LES

Come manifestazione iniziale o durante l' evoluzione (2-4% dei pazienti) con cefalea, febbre e rigidita' nucale.

Pleocitosi liquorale con PMN e linfociti (50-40.000)

In alcuni pazienti le manifestazioni sono legate a NSAID.

NSAID sono stati collegati a meningite in pazienti con artrite reumatoide, Sjogren

Farmaci

Immunoglobuline, carbamazepina, citosina arabinoside, antibiotici (rispondono agli steroidi)

Pleocitosi postcomiziale, da astinenza alcoolica, postictale

Meningite di Mollaret

Malattia rara caratterizzata da episodi ricorrenti di meningite asettica con intervalli asintomatici tra gli episodi.
Sintomi fulminanti con febbre alta, grave cefalea, algie nucali e lombari.
Pleocitosi liquorale mista con cellule mononucleari giganti.
Studi recenti hanno mostrato un legame con HSV.

MENINGITI SUBACUTE E CRONICHE (MSC)

Si manifestano nel corso di *settimane, mesi, anni.*

I sintomi possono essere fluttuanti, nel qual caso possono essere confuse con le meningiti acute ricorrenti.

Sebbene nelle MSC cefalea, febbre, rigidita' nucale e alterato stato di coscienza possano somigliare a quelli delle forme acute, *il decorso e' differente*

L' inizio è graduale, spesso senza evidenti

condizioni predisponenti

La febbre e' meno prominente mentre

prevalgono la *letargia*, ed i

segni neurologici focali

<u>Cause infettive</u>: tubercolosi, criptococcosi,

spirochetosi, coccidioidomicosi e istoplasmosi

<u>Non infettive</u>: LES, sarcoidosi, meningite

carcinomatosa

ASCESSI CEREBRALI

Cause: batteri, micobatteri, funghi, parassiti (protozoi, elminti)

Incidenza: 0.4-0.9 casi per 100.000 (aumentata in pazienti immunosoppressi)

Fattori predisponenti: HIV, terapie immunosoppressive, interventi neurochirurgici, traumi, mastoidite, sinusite, infezione dentaria, cause sistemiche (endocardite o batteriemia)

Batteri: 50% dei casi per continuità, 30% per disseminazione ematogena

Meccanismi patogenetici sono condizione-dipendenti

Terapia immunosoppressiva (trapianti OS, staminali): Nocardia, 90% funghi (aspergillo e candida)

HIV: TBC, Toxoplasma

Interventi neurochirurgici o traumi cranici: Staphylococcus aureus e S. epidermidis, bacilli G-

Diffusione per contiguità da foci parameningei (orecchio medio, mastoide, seni): streptococco, stafilococco, polimicrobici (anaerobi e bacilli G-)

Diffusione ematogena: malattie cardiache (endocardite e difetti congeniti), polmonari (fistole A-V), foci a distanza (cute, seni, denti): Stafilococco o polimicrobici

Stadio precoce: cerebrite con successiva infiammazione perivascolare, necrosi centrale, edema

Stadio florido: capsula attorno al centro necrotico con accumulo di fibroblasti e neovascolarizzazione

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Cefalea: più frequente

Febbre e alterato livello di coscienza: spesso assenti

Segni neurologici dipendono dalla sede e possono essere sfumati per giorni/settimane

Disturbi comportamentali in pazienti con ascessi frontali o temporali a destra

Ascessi del tronco o cervelletto: paralisi di nervi cranici, disturbi della marcia, oppure cefalea o alterata stato mentale da idrocefalo

Crisi epilettiche nel 25% dei pazienti all'esordio

Manifestazioni cliniche più evidenti con l'aumento delle dimensioni e dell'edema (spesso mascherati dalla sedazione o dalla infezione sottostante)

Pazienti con diffusione batterica ematogena presentano all'esordio segni sistemici

Diagnosi differenziale: tumori, stroke, meningite, ascessi epidurali, empiema subdurale, linfoma cerebrale primitivo in HIV

DIAGNOSI STRUMENTALE

TAC cranio con contrasto: sede, numero e localizzazione degli ascessi

RMN: differenziazione da masse tumorali e cistiche

A (TAC): ascesso parietale sinistro con centro ipodenso, anello isodenso ed area circostante ipodensa (edema)

B (RMN T1 con mdc): centro ipointenso, enhancement ad anello della parete, con zona circostante ipointensa (edema)

C: Diffusion-weighted MRI (grado di diffusione dell'acqua)

D: Apparent-diffusion-coefficient imaging

COMPLICAZIONI E OUTCOME

Rottura dell'ascesso nel sistema ventricolare esita in ventricolite (spesso con idrocefalo) con associata alta mortalità (27-85%): catetere per drenaggio esterno

Idrocefalo: frequente in negli ascessi della fossa cranica posteriore

Disturbi di coscienza: crisi o stato

Terapia corticosteroidea: edema

ENCEFALITI ACUTE

La sindrome clinica delle encefaliti condivide molte caratteristiche con la

meningite, con la quale spesso coesiste, sotto forma di meningoencefalite

Nelle infezioni primarie da arbovirus o enterovirus sono presenti segni sistemici di malattia con nausea e vomito

L' encefalite può essere focale o diffusa e causa:

- *Alterazioni delle funzioni corticali superiori*
- *Crisi generalizzate*
- *Crisi focali (herpes)*

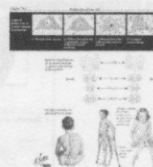
Cause non virali: Rickettsia, Mycoplasma, Bartonella, Whipple, Toxoplasma

ENCEFALITE CRONICA

Inizio graduale, poco febbrile, evoluzione in settimane/mesi

Cause di meningoencefalite: virali

DNA virus: herpes simplex virus (HSV1, HSV2), altri herpes virus (HHV6, EBV, VZV, citomegalovirus), adenovirus

RNA viruses: influenza virus, enterovirus, poliovirus, morbillo, rosolia, parotite, rabbia, arbovirus, retrovirus (HIV)

ENCEFALITE DA HERPES SIMPLEX

La famiglia degli herpesviridae umani (HHV) comprende l'herpes simplex (HSV-1 e HSV-2), varicella zoster (VZV), Epstein-Barr (EBV), citomegalovirus (CMV), HHV-5, HHV-6, HHV-7, HHV-8

Caratteristica: abilità a rimanere latenti nei neuroni gangliari (HSV, VZV) o nei linfociti B (EBV)

HSV-1 (herpes orale) è responsabile per la maggior parte dei casi di encefalite nell'adulto con emorragie petecchiali e necrosi simmetriche a livello dei lobi temporali mediali e frontobasali

HSV-2 (genitale) causa encefalite erpetica nel neonato ed in alcuni casi sporadici

HSV-1 e HSV-2 associati con mielite

HSV-2 è responsabile di meningite nell'adulto (ad evoluzione benigna), di solito in concomitanza con infezione genitale erpetica

I meccanismi del danno cellulare sono verosimilmente mediati dal virus e dal sistema immunitario

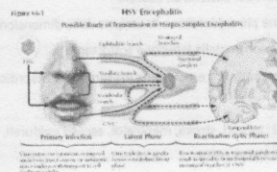
In 1/3 dei casi l'EE è il risultato di infezione primaria

In 2/3 è causata da una infezione ricorrente, o riattivazione di una infezione latente cerebrale

L'HV è stato ritrovato in circa il 35% di casi autoptici senza evidenza di malattia neurologica

L'infezione cerebrale avviene attraverso il trasporto del virus via V NC o il nervo olfattorio

Frequenza: 2-4 casi all'anno/milione di individui

Mortalità: 70% nei casi non trattati; 19-28% nei casi trattati; deficit neurologici moderati e severi nei sopravvissuti

L'EE è una malattia subacuta che causa segni generali e di disfunzione focale del SNC

Sintomi e segni tipici includono: febbre, cefalea, disturbi di tipo psichiatrico, disfasia, crisi epilettiche focali e generalizzate, disturbi di memoria, deficit motori focali, vomito, raramente papilledema

ASCESSI CEREBRALI

Cause: batteri, micobatteri, funghi, parassiti (protozoi, elminti)

Incidenza: 0.4-0.9 casi per 100.000 (aumentata in pazienti immunosoppressi)

Fattori predisponenti: HIV, terapie immunosoppressive, interventi neurochirurgici, traumi, mastoidite, sinusite, infezione dentaria, cause sistemiche (endocardite o batteriemia)

Batteri: 50% dei casi per continuità, 30% per disseminazione ematogena

Meccanismi patogenetici sono condizione-dipendenti

Terapia immunosoppressiva (trapianti OS, staminali): Nocardia, 90% funghi (aspergillo e candida)

HIV: TBC, Toxoplasma

Interventi neurochirurgici o traumi cranici: Staphylococcus aureus e S. epidermidis, bacilli G-

Diffusione per contiguità da foci parameningei (orecchio medio, mastoide, seni): streptococco, stafilococco, polimicrobici (anaerobi e bacilli G-)

Diffusione ematogena: malattie cardiache (endocardite e difetti congeniti), polmonari (fistole A-V), foci a distanza (cute, seni, denti): Stafilococco o polimicrobici

Stadio precoce: cerebrite con successiva infiammazione perivascolare, necrosi centrale, edema

Stadio florido: capsula attorno al centro necrotico con accumulo di fibroblasti e neovascolarizzazione

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Cefalea: più frequente

Febbre e alterato livello di coscienza: spesso assenti

Segni neurologici dipendono dalla sede e possono essere sfumati per giorni/settimane

Disturbi comportamentali in pazienti con ascessi frontali o temporali a destra

Ascessi del tronco o cervelletto: paralisi di nervi cranici, disturbi della marcia, oppure cefalea o alterata stato mentale da idrocefalo

Crisi epilettiche nel 25% dei pazienti all'esordio

Manifestazioni cliniche più evidenti con l'aumento delle dimensioni e dell'edema (spesso mascherati dalla sedazione o dalla infezione sottostante)

Pazienti con diffusione batterica ematogena presentano all'esordio segni sistemici

Diagnosi differenziale: tumori, stroke, meningite, ascessi epidurali, empiema subdurale, linfoma cerebrale primitivo in HIV

DIAGNOSI STRUMENTALE

TAC cranio con contrasto: sede, numero e localizzazione degli ascessi

RMN: differenziazione da masse tumorali e cistiche

A (TAC): ascesso parietale sinistro con centro ipodenso, anello isodenso ed area circostante ipodensa (edema)

B (RMN T1 con mdc): centro ipointenso, enhancement ad anello della parete, con zona circostante ipointensa (edema)

C: Diffusion-weighted MRI (grado di diffusione dell'acqua)

D: Apparent-diffusion-coefficient imaging

COMPLICAZIONI E OUTCOME

Rottura dell'ascesso nel sistema ventricolare esita in ventricolite (spesso con idrocefalo) con associata alta mortalità (27-85%): catetere per drenaggio esterno

Idrocefalo: frequente in negli ascessi della fossa cranica posteriore

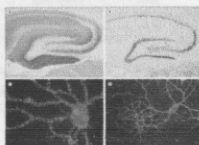
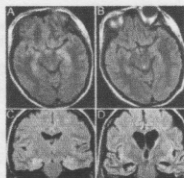
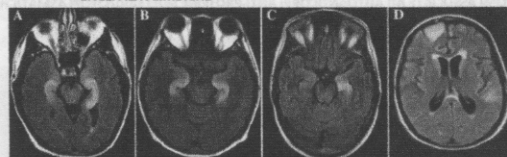
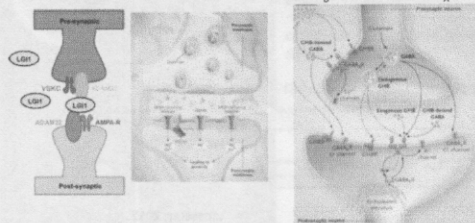
Disturbi di coscienza: crisi o stato

Terapia corticosteroidea: edema

TARGET MOLECOLARI NEURONALI NELLE ENCEFALITI PARANEOPLASTICHE E AUTOIMMUNI

Lancaster, 2012

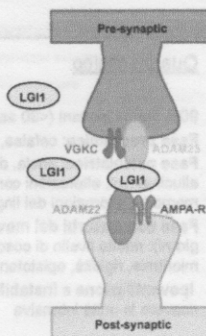
Encefalite con anticorpi anti-NMADR

- RMN: 50% anomalie FLAIR transitorie (+ippocampo)
- LCS: 90% modesta pleiocitosi (24 linf/ml), 33% ↑ proteine, 25% bande oligoclonali
- EEG: 90% alterato
- ANA, TPO nel 10%
- teratoma ovarico (9-55% dei casi)
- risponde a immunoterapia (steroidi, IVIg, plasmaferesi)
- recidive 25%

ENCEFALITI LIMBICHE

LG1

LG1 è una proteina di secrezione che regola a livello presinaptico i canali del potassio Kv1 e postsinaptico AMPAR

Anti- LG1 e Caspr2 erano assimilati tra gli anticorpi anti complesso VGKC

Ora è noto che LG1 e Caspr2 sono associati a sindromi definite, mentre gli anticorpi anti-complesso VGKC sono non sempre specifici e possono essere riscontrati anche in malattie non autoimmuni come CJD

Uno studio su LCS di 49 casi di CJD definita non mostra la presenza di anti-LG1 e Caspr2

Lancaster., Neurology 2011

Encefalite limbica con anticorpi anti- LG1

- E' la seconda causa di encefalite autoimmune dopo anti-MNADR Colpisce più frequentemente maschi di mezza età o anziani
- Esordio con deficit di memoria breve termine, confusione, crisi epilettiche frequenti, iponatriemia nel 60% dei casi
- Crisi anticipatorie o concomitanti *facio-brachiali toniche o distoniche* L'individuazione precoce e il trattamento di queste crisi con immunoterapia possono prevenire l'evoluzione dell'encefalite
- Alcuni pazienti presentano disturbi comportamentali del sonno REM
- L'evoluzione subacuta del declino cognitivo pone la diagnosi differenziale con malattia di Creutzfeldt-Jakob
- Meno del 50% dei casi ha alterazioni liquorali e RMN
- <10% dei casi con LG1 è associato a tumori (timoma, ca polmonare)

Encefalite limbica con anticorpi anti-AMPAR

- Quadro clinico e RMN tipico di encefalite limbica con amnesia e confabulazioni
- In alcuni casi presentazione psichiatrica con confusione, agitazione, comportamento aggressivo
- In pazienti con sintomi psichiatrici isolati: RMN e CSF negativi con EEG alterato
- Associata a timoma, tumori polmonari e mammari
- Sintomi responsivi all'immunoterapia con ricadute frequenti e deficit cumulativi dopo ogni ricaduta
- Associata a timomi, tumori polmonari o mammari

Encefalite limbica con anticorpi anti-$GABA_{B}R$

- Nel 50% dei casi microcitoma polmonare (negativi per Hu) o tumori neuroendocrini
- Quadro clinico e RMN tipico di encefalite limbica
- Crisi convulsive precoci e frequenti, status epilepticus
- Prognosi migliore rispetto ad anti-Hu
- Alcuni casi con atassia cerebellare o interessamento del tronco cerebrale